

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **033910**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.12.09

(21) Номер заявки
201591290

(22) Дата подачи заявки
2013.10.14

(51) Int. Cl. *A61K 31/337* (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ КРЕНОЛАНИБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА (ОМЛ), СВЯЗАННОГО С МУТАЦИЕЙ FLT3, И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ

(31) 61/749,695; 14/053,011

(32) 2013.01.07; 2013.10.14

(33) US

(43) 2016.03.31

(86) PCT/US2013/064821

(87) WO 2014/107209 2014.07.10

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭЙРОГ ФАРМАСЕУТИКАЛС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Джаин Винай К. (US)

(74) Представитель:
Виноградов С.Г. (BY)

(56) GALANIS Allison et al. Abstract 3660: Crenolanib: A next generation FLT3 inhibitor. Cancer Research, 15.04.2012, No. 72, p. 3660, реферат
SUZUKI Kei et al. Selective Blast Cell Reduction in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia Secondary to Myelodysplastic Syndrome Treated with Methylprednisolone. International Journal of Hematology, 2007, No. 85, p. 344-349, особенно с. 344

(57) Изобретение относится к применению композиции, содержащей терапевтически эффективное количество креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) с мутацией FLT3 и/или нарушением регуляции активности рецепторной FLT3-тирозинкиназы, а также к способу лечения острого миелоидного лейкоза у пациента с мутацией FLT3, включающему введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей креноланиб или его соль.

B1

033910

033910

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Предлагаемое изобретение относится к применению креноланиба в фармацевтически приемлемой форме соли для лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) с мутацией FLT3, обусловленного конститутивно активированной мутантной FLT3 и к способу лечения теплокровных животных, предпочтительно людей, у которых терапевтически эффективная доза креноланиба вводится субъектам с вышеупомянутым заболеванием.

Предпосылки к созданию изобретения

Без ограничения объема настоящего изобретения его уровень техники описывается применительно к FLT3-тирозинкиназе.

Ген FMS-подобной тирозинкиназы-3 (FLT3) кодирует связанную с мембраной рецепторную тирозинкиназу, которая влияет на гемопоэз, приводя к гематологическим расстройствам и гемобластозам; см. Drexler, H.G. et al., Expression of FLT3 receptor and response to FLT3 ligand by leukemic cells. *Leukemia*. 1996; 10:588-599; Gilliland, D.G. and Griffin J.D. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002; 100: 1532-1542; Stirewalt, D.L. and Radich J.P. The role of FLT3 in hematopoietic malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3:650-665. Активация рецепторных тирозинкиназ FLT3 инициируется посредством соединения лиганда FLT3 (FLT3-L) с рецептором FLT3, также известного как тирозинкиназа-1 стволовых клеток (STK-1), и фетальной печеночной киназой-2 (flk-2), экспрессия которой происходит на гемопоэтических клетках-предшественниках и стволовых клетках.

Гены FLT3 являются одними из наиболее часто мутирующих генов при гемобластозах. Их мутации присутствуют приблизительно в 30% случаев острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у взрослых; см. Nakao M., Yokota S. and Iwai T. Internal tandem duplication of the FLT3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1996; 10: 1911-1918; Kiyoi H., Towatari M. and Yokota S. Internal Tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation, which causes constitutive activation of the product. *Leukemia*. 1998; 12: 1333-1337; Kottaridis P.D., Gale R.E., et al., The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood*. 2001; 98: 1742-1759; Yamamoto Y., Kiyoi H., Nakano Y. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood*. 2001; 97:2434-2439; Thiede C., Steudel C., Mohr B. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002; 99:4326-4335.

Наиболее распространенные мутации в генах FLT3 представляют собой внутренние тандемные дубликации (internal tandem duplications, ITD), которые приводят к инсерциям внутри рамки считывания в околосмембранном домене рецептора FLT3. Мутации FLT3-ITD регистрируются у 15-35% взрослых пациентов с ОМЛ; см. Nakao M., Yokota S. and Iwai T. Internal tandem duplication of the FLT3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1996; 10: 1911-1918; Kiyoi H., Towatari M. and Yokota S. Internal Tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation, which causes constitutive activation of the product. *Leukemia*. 1998; 12: 1333-1337; Kiyoi H., Naoe T. and Yokota S. Internal tandem duplication of FLT3 associated with leukocytosis in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare (Kohseisho)*. *Leukemia*. 1997; 11:1447-1452; Schnittger S., Schoch C. and Duga M. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood*. 2002; 100:59-66. Мутация FLT3-ITD является независимым прогностическим фактором неблагоприятного прогноза у пациента и ассоциируется с увеличением риска рецидива после стандартной химиотерапии и снижением благоприятного исхода болезни и общей выживаемости; см. Abu-Duhier F.M., Goodeve A.C., Wilson G.A., et al., FLT3 internal tandem duplication mutations in adult acute myeloid leukemia define a high risk group. *British Journal of Haematology*. 2000; 111:190-195; Kiyoi H., Naoe T., Nakano Y., et al., Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*. 1999; 93:3074-3080.

Менее частыми являются точечные мутации FLT3, которые возникают в активационной петле рецептора FLT3. Чаще всего затрагиваемым кодоном является аспарат 835 (D835). Замены нуклеотидов остатка D835 происходят приблизительно у 5-10% взрослых пациентов с ОМЛ; см. Stirewalt D.L. and Radich J.P. The role of FLT3 in haematopoietic malignancies. *Nature Reviews Cancer*. 2003; 3:650-665; Yamamoto Y., Kiyoi H. and Nakano Y., et al., Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood*. 2001; 97:2434-2439; Thiede C., Steudel C., Mohr B., et al., Analysis of FLT3 -activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002; 99:4326-4335; Bacher U., Haeflrich C., Kern W., et al., Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters-an analysis of 3082 patients. *Blood*. 2008; 111:2527-2537.

Повышенная частота конститутивно активированного мутанта FLT3 при ОМЛ у взрослых сделала ген FLT3 высоко привлекательной мишенью для лекарственных средств при данном типе опухоли. Ряд ингибиторов FLT3 с различной степенью активности и селективности по отношению к мишени уже ис-

следован и изучен или исследуется и изучается в настоящее время у пациентов с ОМЛ; см. Kindler T., Lipka D.B., and Fischer T. FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years. *Blood*. 2010; 116:5089-102. Ингибиторы FLT3, известные в данной области, включают лестауртиниб (также известный как CEP 701, ранее как KT-555, Kyowa Hakko, используемый компанией Cephalon на основании лицензии); CHIR-258 (Chiron Corp.); EB 10 и IMC-EB10 (ImClone Systems Inc.); мидостаурин (также известный как PKC412, Novartis AG); тандутиниб (также известный как MLN-518, ранее как ST53518, COR Therapeutics Inc., используемый компанией Millennium Pharmaceuticals Inc. на основании лицензии); сунитиниб (также известный как SU11248, Pfizer, США); квизартиниб (также известный как AC220, Ambit Biosciences); XL 999 (Exelixis, США, используемый компанией Symphony Evolution, Inc. на основании лицензии); GTP 14564 (Merck Biosciences, Великобритания); AG1295 и AG1296; CEP-5214 и CEP-7055 (Cephalon). Следующие международные заявки в соответствии с договором о патентной кооперации (РСТ) и патентные заявки США описывают дополнительные модуляторы киназы, включая модуляторы FLT3-киназы: WO 2002032861, WO 2002092599, WO 2003035009, WO 2003024931, WO 2003037347, WO 2003057690, WO 2003099771, WO 2004005281, WO 2004016597, WO 2004018419, WO 2004039782, WO 2004043389, WO 2004046120, WO 2004058749, WO 2004058749, WO 2003024969 и патентная заявка США № 20040049032; см. также Levis M., Tse K.F., et al., 2001 "A FLT3 tyrosine kinase inhibitor is selectively cytotoxic to acute myeloid leukemia blasts harboring FLT3 internal tandem duplication mutations", *Blood* 98(3): 885-887; Tse K. F., et al., Inhibition of FLT3-mediated transformation by use of a tyrosine kinase inhibitor. *Leukemia*. July 2001; 15 (7):1001-1010; Smith, B. Douglas et al., Single agent CEP-701, a novel FLT3 inhibitor, shows biologic and clinical activity in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia *Blood*, May 2004; 103:3669-3676; Griswold, Ian J. et al., Effects of MLN518, A. Dual FLT3 and KIT Inhibitor, on Normal and Malignant Hematopoiesis. *Blood*, Nov 2004; 104 (9): 2912-2918 [Epub ahead of print Jul 8]; Yee, Kevin W.H. et al., SU5416 and SU5614 inhibit kinase activity of wild-type and mutant FLT3 receptor tyrosine kinase. *Blood*, Oct 2002; 100(8): 2941-2949. O'Farrell, Anne-Marie et al., SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood*, May 2003; 101(9): 3597-3605; Stone, R.M. et al., PKC-412 FLT3 inhibitor therapy in AML: results of a phase II trials. *Ann. Hematol.* 2004; 83 Suppl 1:S89-90; and Murata, K. et al., Selective cytotoxic mechanism of GTP-14564, a novel tyrosine kinase inhibitor in leukemia cells expressing a constitutively active Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3). *J Biol Chem*. Aug. 29, 2003; 278 (35): 32892-32898 [Epub 2003 Jun 18]; Levis, Mark et al., Small Molecule FLT3 Tyrosine Kinase Inhibitors. *Current Pharmaceutical Design*, 2004, 10, 1183-1193.

Вышеупомянутые ингибиторы уже исследованы или исследуются в настоящее время в доклинических условиях, или исследованиях фазы I и II в качестве монотерапии при рецидивирующем ОМЛ, или в комбинированных исследованиях фазы III при рецидивирующем ОМЛ. Несмотря на отчеты об успешном ингибировании FLT3 данными соединениями в доклинических исследованиях, в клинических условиях полная ремиссия у пациентов с ОМЛ с мутацией FLT3 достигалась редко. У большинства пациентов клинический ответ был непродолжительным. Критерии ответа для клинических исследований ОМЛ адаптированы из Международной рабочей группы по ОМЛ; см. Cheson et al., Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 4642-4649. Пациентами с ответом на лечение являются лица с достигнутым полным ответом (ПО), полным ответом с неполным восстановлением нормальных показателей общего анализа крови (ПОн) или частичной ремиссией (ЧО). Вкратце, используются следующие критерии.

1. Полная ремиссия (ПО).

а. Анализ периферической крови:

- i) отсутствие циркулирующих бластных клеток,
- ii) число нейтрофилов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$,
- iii) число тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$.

б. Пунктат костного мозга и биопсия:

- i) $<5\%$ бластных клеток,
- ii) отсутствие телец Ауэра,
- iii) отсутствие экстрамедуллярного лейкоза.

2. Полная ремиссия с неполным восстановлением нормальных показателей общего анализа крови (ПОн).

а. Анализ периферической крови:

- i) отсутствие циркулирующих бластных клеток,
- ii) число нейтрофилов $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ или
- iii) число тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$.

б. Пунктат костного мозга и биопсия:

- i) $<5\%$ бластных клеток,
- ii) отсутствие телец Ауэра,
- iii) отсутствие экстрамедуллярного лейкоза.

3. Частичная ремиссия:

- а) все критерии ПО отклоняются от нормы перед лечением, за исключением:
- б) >50% снижения бластных клеток костного мозга, но при сохранении уровня >5%.

На сегодняшний день клинические ответы на действие ингибиторов FLT3 главным образом ограничены клиренсом бластных клеток периферической крови (ПК), содержание которых часто восстанавливается в течение нескольких недель, пока бластные клетки костного мозга (КМ) в значительной степени остаются незатронутыми. Например, лечение сорафенибом, ранее упоминавшимся мультикиназным ингибитором с активностью в отношении мутантной FLT3, который все еще эффективен в очистке бластных клеток ПК, привело только к умеренному снижению бластных клеток КМ; см. Borthakur G. et al., Phase I study of sorafenib in patients with refractory or relapsed acute leukemias. *Haematologica*. Jan 2011; 96: 62-8. Процентное содержание бластных клеток КМ играет центральную роль в диагностике и классификации ОМЛ. Наличие повышенного процента содержания бластных клеток в КМ связано со значительно меньшей общей выживаемостью; см. Small D. FLT3 mutations: biology and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006: 178-84; Amin H.M. et al. Having a higher blast percentage in circulation than bone marrow: clinical implications in myelodysplasia syndrome and acute lymphoid and myeloid leukemias. *Leukemia*. 2005; 19: 1567-72. Для эффективного лечения пациентов с ОМЛ с мутацией FLT3 и преодоления существенной неудовлетворенной потребности у данной популяции пациентов существует ингибитор, который в значительной степени снижает количество бластных клеток как ПК, так и КМ, создает возможность подготовки получавших интенсивное предварительное лечение пациентов с высоким риском для трансплантации стволовых клеток, и может помочь снизить уровень рецидивов и увеличить общую выживаемость у пациентов на ранней стадии заболевания. Настоящее изобретение направлено на преодоление недостатков известного уровня техники.

Раскрытие сущности изобретения

В одном варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя применение композиции, содержащей терапевтически эффективное количество креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения острого миелоидного лейкоза у пациента с мутацией FLT3 и/или нарушением регуляции активности рецепторной FLT3-тирозинкиназы.

В одном аспекте настоящего изобретения креноланиб представляет собой креноланиба бесилат, креноланиба фосфат, креноланиба лактат, креноланиба гидрохлорид, креноланиба цитрат, креноланиба ацетат, креноланиба толуенсульфонат, креноланиба сукцинат.

В другом аспекте настоящего изобретения мутация гена FLT3 представляет собой мутацию FLT3-ITD.

Еще в одном аспекте композиции настоящего изобретения применяют для лечения пациента детского возраста с впервые диагностированным ОМЛ для поддержания ремиссии или у пациента детского возраста с рецидивирующим или резистентным ОМЛ.

В другом аспекте настоящего изобретения пациент представляет собой пациента детского возраста с острым миелоидным лейкозом.

Еще в одном аспекте настоящего изобретения у пациента существует рецидив или резистентность по меньшей мере к одному ингибитору FLT3-тирозинкиназы или другой химиотерапии.

В другом аспекте композиции настоящего изобретения применяют в качестве монотерапии по меньшей мере после одной стандартной индукционной терапии, либо индукционной терапии высокими дозами препарата при впервые диагностированном остром миелоидном лейкозе.

Еще в одном аспекте композиции настоящего изобретения применяют в качестве монотерапии для лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом, который либо является резистентным, либо рецидивирует после предыдущего лечения химиотерапевтическим агентом.

В другом аспекте настоящего изобретения у пациента существует резистентность по меньшей мере к одному другому ингибитору тирозинкиназы или другой химиотерапии.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает в себя способ лечения острого миелоидного лейкоза у пациента с мутацией FLT3, включающей введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей креноланиб или его соль.

В одном аспекте терапевтически эффективное количество креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 50 до 500 мг в день, от 100 до 450 мг в день, от 200 до 400 мг в день, от 300 до 500 мг в день, от 350 до 500 мг в день или от 400 до 500 мг в день, в том числе для снижения количества бластных клеток, циркулирующих в периферической крови.

В другом аспекте креноланиб или его фармацевтически приемлемая соль вводятся по меньшей мере до трех раз в день одним из следующих способов: непрерывно, периодически, системно или местно, до тех пор, пока пациент нуждается в лечении острого миелоидного лейкоза.

Еще в одном аспекте терапевтически эффективное количество креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли вводят перорально, внутривенно или внутримышечно.

В другом аспекте креноланиб или его фармацевтически приемлемая соль вводят либо последовательно, либо параллельно с другим фармацевтическим и/или химиотерапевтическим агентом для лечения ОМЛ у пациента с впервые диагностированным ОМЛ для поддержания ремиссии существующего

пациента или у пациента с рецидивирующим или резистентным ОМЛ.

Еще в одном аспекте настоящее изобретение включает способ лечения ОМЛ у пациента с мутацией FLT3, включающий введение композиции, содержащей креноланиб или его соль, где пациент является резистентным к лечению другими ингибиторами тирозинкиназы или к химиотерапии.

Описание изобретения

Хотя получение и применение различных вариантов настоящего изобретения детально будет рассмотрено ниже, необходимо понимать, что настоящее изобретение предусматривает множество применимых изобретательских концепций, которые могут быть воплощены в самых разнообразных конкретных условиях. Конкретные варианты осуществления, рассматриваемые в настоящем документе, только иллюстрируют определенные способы получения и применения настоящего изобретения и не ограничивают объем изобретения.

Для облегчения понимания настоящего изобретения ниже определен ряд терминов. Термины, определенные в настоящем документе, имеют значения, которые обычно понятны любому специалисту в областях техники, имеющих отношение к настоящему изобретению. Термины в единственном числе не предназначены для обозначения только отдельного объекта, а включают общий класс, конкретный пример которого может быть приведен для наглядности. Используемая в настоящем документе терминология предназначена для описания конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, а их использование не ограничивает изобретение, за исключением того, как указано в формуле изобретения.

Настоящее изобретение содержит применение химических соединений по настоящему изобретению для лечения острого миелоидного лейкоза, связанного с активностью или экспрессией гена FLT3 тирозинкиназы у субъектов, например, с нарушением регуляции активности FLT3-тирозинкиназы.

Химическое соединение представляет собой креноланиб (4-пиперидинамин, 1-[2-[5-[(3-метил-3-оксетанил)метокси]-1Н-бензимидазол-1-ил]-8-квинолинил]) и его фармацевтически приемлемые соли, которые представляют собой ингибиторы белковой тирозинкиназы, селективные для конститутивно активных мутаций FLT3, включая мутации FLT3-ITD.

В отличие от предшествующих ингибиторов FLT3 в данной области техники соль бесилата, формирующая креноланиб, продемонстрировала значительную эффективность в снижении абсолютного числа циркулирующих бластных клеток в периферической крови и снижении процентного содержания бластных клеток в костном мозге у пациентов с ОМЛ с мутантной FLT3, получавших ранее интенсивное лечение.

В одном варианте осуществления этого аспекта настоящее изобретение представляет собой способ снижения или ингибирования киназной активности FLT3 у субъекта, содержащий этап введения субъекту соединения настоящего изобретения.

Используемый в настоящем описании термин "субъект" относится к животному, такому как млекопитающее или человек, который является объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение представляет собой терапевтические методы для лечения субъекта с острым миелоидным лейкозом, обусловленным аберрантной киназной активностью мутантной FLT3. В одном примере настоящее изобретение представляет собой методы лечения ОМЛ, связанного с мутантной FLT3, которые содержат введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей химическое соединение настоящего изобретения. Введение терапевтического агента может происходить при проявлении симптомов, характерных для обусловленного FLT3 ОМЛ, так, чтобы это заболевание или расстройство поддавалось лечению.

Используемый в настоящем описании термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного вещества или фармацевтической соли, которая вызывает у субъекта биологический или лекарственный ответ, искомый исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом, который включает облегчение симптомов подвергаемого лечению заболевания или расстройства. Способы определения терапевтически эффективных доз для фармацевтических композиций, содержащих соединения настоящего изобретения, известны в данной области техники. Методики и композиции для получения подходящих дозированных форм с использованием настоящего изобретения описаны в одном и более следующих источников: Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 20037ybg; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); соответствующие части включены в настоящий документ соответствующими частями путем ссылки.

Используемый в настоящем описании термин "композиция" относится к субстанции, содержащей определенные ингредиенты в определенных количествах, а также любой субстанции, которая получается прямо или косвенно в результате комбинаций определенных ингредиентов в определенных количествах. В одном примере композиция включает в себя креноланиб или его фармацевтически приемлемую соль в

количестве, достаточном для лечения заболевания.

Используемые в настоящем описании термины "ОМЛ с мутацией FLT3", "ОМЛ, связанный с FLT3", или "ОМЛ, связанный с рецептором FLT3", или "ОМЛ, связанный с рецепторной FLT3-тирозинкиназой", "ОМЛ с нарушением регуляции рецепторной FLT3-тирозинкиназы" или "обусловленный FLT3 ОМЛ" включают ОМЛ, связанный с или подразумевающий активность FLT3, например, мутации, приводящие к конститутивной активации FLT3. Примеры "ОМЛ с мутацией FLT3" включают в себя расстройства, являющиеся результатом чрезмерной стимуляции FLT3 вследствие мутаций в FLT3, или расстройства, являющиеся результатом патологически высокого количества активности FLT3 в результате патологически высокого количества мутаций в FLT3. В одном варианте осуществления настоящего изобретения креноланиб или его фармацевтически приемлемая соль предлагается, по меньшей мере, либо последовательно, либо параллельно с другим химиотерапевтическим агентом при впервые диагностированном ОМЛ для поддержания ремиссии или при рецидивирующем или резистентном ОМЛ. Креноланиб или его фармацевтически приемлемая соль может предлагаться в качестве монотерапии или в комбинации с другим химиотерапевтическим агентом для лечения пациента детского возраста с ОМЛ. Креноланиб или его фармацевтически приемлемая соль может также предлагаться в качестве монотерапии, по меньшей мере, либо после стандартной индукционной терапии, либо при индукционной терапии высокими дозами препарата при впервые диагностированном ОМЛ. Креноланиб или его фармацевтически приемлемая соль может также предлагаться в качестве монотерапии либо для лечения пациентов с ОМЛ, которое либо является резистентным, либо рецидивирует после предыдущего лечения химиотерапевтическим агентом. В конечном счете, пациент может быть резистентным по меньшей мере к одному другому ингибитору тирозинкиназы перед лечением.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение может совмещаться с другим лечением в качестве комбинированной терапии для лечения или торможения у субъекта начала ОМЛ, связанного с FLT3. Комбинированная терапия включает в себя введение терапевтически эффективного количества вещества настоящего изобретения и один или более других видов антипролиферативного лечения, включая, без ограничений, химиотерапию и лучевую терапию.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение настоящего изобретения может применяться в комбинации с химиотерапией. Используемый в настоящем описании термин "химиотерапия" относится к терапии с вовлечением химиотерапевтического агента. В комбинации с настоящим изобретением могут использоваться разнообразные химиотерапевтические агенты. Исключительно для примера соединения таксана, особенно доцетаксела, безопасно применяются в комбинации с соединением настоящего изобретения в дозе 75 мг/м² поверхности тела.

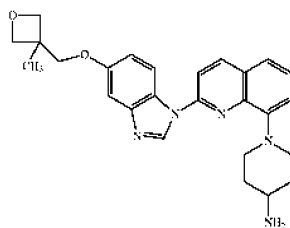
Химиотерапия известна специалистам в данной области. Соответствующее дозирование и схема для химиотерапии будут аналогичны уже используемым клиническим методам лечения, причем химиотерапия осуществляется в комбинации с другими методами лечения или используется отдельно.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения настоящего изобретения могут применяться в комбинации с лучевой терапией. Используемый в настоящем описании термин "лучевая терапия" относится к методу лечения, который содержит воздействие радиоактивным излучением на нуждающегося в таком лечении пациента. Лучевая терапия известна специалистам в данной области. Соответствующее дозирование и схема для лучевой терапии будут аналогичны уже используемым клиническим методам лечения, причем лучевая терапия осуществляется в комбинации с другими методами лечения или используется отдельно.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения настоящего изобретения могут применяться в комбинации с таргетной терапией. Используемый в настоящем документе термин "таргетная терапия" направлен на определенный класс белков, вовлеченных в развитие опухоли или онкогенную передачу сигналов. Например, ингибиторы тирозинкиназы в отношении фактора роста эндотелия сосудов были использованы в лечении онкологических заболеваний.

Настоящее изобретение также включает в себя способы, которые содержат применение второго фармацевтического агента в дополнение к соединениям настоящего изобретения; эти два компонента могут применяться одновременно или последовательно (в любом порядке).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение представляет собой соединение, имеющее формулу I



или фармацевтически приемлемую соль или ее сольват в терапевтически или профилактически эффективном количестве в отношении ОМЛ. Фармацевтически приемлемые соли, включая гидрохлорид,

фосфат и лактат, получают способом, аналогичным получению соли бензолсульфоната и хорошо известному любому специалисту в данной области.

Соединения настоящего изобретения могут вводиться субъекту системно, например перорально, внутривенно, подкожно, внутримышечно, внутривоочно или парентерально. Соединения настоящего изобретения могут также вводиться субъекту местно.

Соединения настоящего изобретения могут быть разработаны для медленного высвобождения или быстрого высвобождения с целью поддержания контакта соединений настоящего изобретения с тканями-мишенями в течение необходимого промежутка времени.

Композиции, подходящие для перорального введения, включают в себя твердые формы, такие как драже, таблетки, капли, капсулы, гранулы и порошки; жидкие формы, такие как растворы, эмульсии и суспензии. Формы, подходящие для парентерального введения, включают в себя стерильные растворы, эмульсии и суспензии. Дневная доза соединений настоящего изобретения может варьировать в широком диапазоне от 50 до 500 мг в день на взрослого человека. Для перорального введения композиции предлагаются предпочтительно в форме таблеток по 20 и 100 мг. Соединения настоящего изобретения могут быть введены по схеме до трех раз в день и более, предпочтительно три раза в день. Оптимальная доза для введения может быть определена специалистами в данной области и будет варьировать в зависимости от соединения настоящего изобретения, способа введения, времени введения, дозировки и особенностей условия заболевания. Факторы, связанные с характеристиками пациента, такими как возраст, вес и диета, вызовут коррекции дозирования.

Получение соединений по настоящему изобретению

Общие способы синтеза, которые могут быть отнесены для получения соединения формулы I, приведены в патенте США № 5990146 (выданного 23 ноября 1999 г. компании Warner-Lambert Co.) и опубликованных заявках в соответствии с договором о патентной кооперации с номерами WO 99/16755 (опубликована 8 апреля 1999 г., компания Merck & Co.), WO 01/40217 (опубликованная 7 июля 2001 г., компания Pfizer, Inc.), в заявке на патент США № US 2005/0124599 (Pfizer, Inc.) и патенте США № 7183414 (Pfizer, Inc.), соответствующие части которых включены в настоящий документ путем ссылки.

Фармацевтически приемлемые соли, такие как гидрохлорид, фосфат и лактат, получают способом, аналогичным получению соли бензолсульфоната и хорошо известному любому специалисту в данной области. Следующие характерные соединения настоящего изобретения приведены только для примера и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения, они включают креноланиб как креноланиба бесилат, креноланиба фосфат, креноланиба лактат, креноланиба гидрохлорид, креноланиба цитрат, креноланиба ацетат, креноланиба толуенсульфонат и креноланиба сукцинат.

Краткое описание примеров

Пример 1. У пациента содержалась мутация FLT3-ITD de novo и приобретенная мутация FLT3-D835 TKD. После прогрессирования заболевания при приеме другого ингибитора FLT3 пациент достиг гематологического лечебного эффекта, отнесенного в категорию ПО, при лечении креноланиба бесилатом, и создана возможность для проведения радикальной аллогенной трансплантации стволовых клеток.

Пример 2. У пациента содержалась мутация FLT3-ITD de novo и приобретенная мутация FLT3-D835 TKD. После прогрессирования заболевания при приеме другого ингибитора FLT3 пациент достиг гематологического лечебного эффекта, отнесенного в категорию ПОН, при лечении креноланиба бесилатом и подготовлен для проведения радикальной аллогенной трансплантации стволовых клеток.

Пример 3. У пациента содержались приобретенные мутации FLT3-ITD и FLT3-D835 TKD. После прогрессирования заболевания при проведении цитотоксической химиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых клеток пациент достиг гематологического лечебного эффекта, отнесенного в категорию ПОН, при лечении креноланиба бесилатом, и создана возможность для проведения радикальной аллогенной трансплантации стволовых клеток.

Пример 4. У пациента содержалась приобретенная мутация FLT3-ITD. После прогрессирования заболевания при проведении цитотоксической химиотерапии пациент достиг гематологического лечебного эффекта, охарактеризованного как ПОН, при лечении креноланиба бесилатом, и подготовлен для проведения радикальной аллогенной трансплантации стволовых клеток.

Пример 1. Результат лечения креноланиба бесилатом пациента с рецидивирующим или резистентным ОМЛ с мутацией FLT3-ITD de novo и приобретенной мутацией FLT3-D835 TKD: ПО и готовность к трансплантации.

У мужчины 34 лет, весом 82,28 кг диагностирован ОМЛ в июле 2012 г. При первичной диагностике в результате лабораторного исследования выявлены повышенные уровни бластных клеток в периферической крови и костном мозге. У пациента был положительный результат при определении мутации FLT3-ITD de novo, классифицируя его, как пациента с высоким риском развития ОМЛ, который связан с неблагоприятным прогнозом, увеличенной частотой рецидива и сниженным показателем общей выживаемости. Первоначально пациенту проводилась индукционная химиотерапия, включая стандартную дозу цитарабина, вводимую посредством непрерывной инфузии в течение 7 дней, и даунорубицин, вводимый внутривенно в течение 3 дней. После 1 цикла индукционной терапии в костном мозге пациента не выявлено признаков ОМЛ, и ремиссия была подтверждена. Для поддержания клинической ремиссии

проведено два цикла консолидирующей терапии высокими дозами цитарабина. Спустя приблизительно 1 месяц биопсия костного мозга выявила рецидив у пациента. Не имея других утвержденных стандартных вариантов лечения, пациент был включен в клиническое исследование фазы I для пациентов с рецидивирующим и резистентным ОМЛ, где он получал перорально два раза в день исследуемый ингибитор FLT3-тирозинкиназы, ингибитор FLT3-тирозинкиназы Y. После приблизительно 3 месяцев лечения ингибитором FLT3-тирозинкиназы Y заболевание у пациента прогрессировало, и он был исключен из исследования.

Дополнительный анализ показал, что пациент приобрел мутацию FLT3-TKD в дополнение к мутации FLT3-ITD, которая присутствовала до первоначального лечения. В результате наличия обеих мутаций FLT3-ITD и FLT3-TKD пациент был помещен в еще более высокую группу риска. В связи с увеличением агрессивного характера заболевания пациент получал гидромочевину и высокие дозы цитарабина в качестве резервной химиотерапии. Несмотря на назначение резервных цитотоксических схем лечения, значительное снижение количества бластных клеток в костном мозге пациента не наблюдалось. Пациент прекратил оба метода лечения.

Для преодоления резистентности к предыдущему методу лечения пациенту была проведена монотерапия креноланиба бесилатом во время клинического исследования у пациентов с рецидивирующим или резистентным ОМЛ с мутацией FLT3-D835 TKD (NCT01522469). На исходном уровне у пациента присутствовало 75% бластных клеток костного мозга. Пациент начал лечение с дозы 100 мг креноланиба перорально три раза в день. Несмотря на снижение дозы креноланиба до 80 мг три раза в день, после 29 дней лечения биопсия костного мозга выявила, что креноланиб преодолел резистентность к предыдущему ингибитору FLT3-тирозинкиназы, и пациент достигнул полной ремиссии (ПО). Устойчивый клиренс бластных клеток костного мозга сделал пациента пригодным для трансплантации стволовых клеток (см. табл. 1). Пациент прекратил лечение креноланибом и перенес аллогенную трансплантацию стволовых клеток.

В табл. 1 показана способность креноланиба в примере 1 устранять злокачественный лейкоз в костном мозге у пациента с рецидивирующим или резистентным ОМЛ с мутацией FLT3-ITD de novo и приобретенной мутацией FLT3-D835 TKD всего после 29 дней лечения.

Таблица 1

Дни на исследуемом препарате	Бластные клетки костного мозга (%)
0	75
29	0
57	1

Пример 2. Результат лечения креноланиба бесилатом пациента с рецидивирующим или резистентным ОМЛ с мутацией FLT3-ITD de novo и приобретенной мутацией FLT3-D835 TKD: ПОн и готовность к трансплантации.

У женщины 45 лет, весом 49,7 кг диагностирован ОМЛ в феврале 2012 г. При первичной диагностике в результате лабораторного исследования выявлены повышенное процентное содержание бластных клеток в костном мозге, равное 65%. У пациентки был положительный результат при определении мутации FLT3-ITD de novo, классифицируя ее как пациентку с ОМЛ высокого риска, который связан с неблагоприятным прогнозом, увеличенной частотой рецидива и сниженным показателем общей выживаемости.

Первоначально пациентке проводилась индукционная химиотерапия, включая стандартную дозу цитарабина, вводимую посредством непрерывной инфузии в течение 5 дней, и идарубицин, вводимый внутривенно в течение 3 дней. После 1 цикла индукционной терапии пациентка достигла полной клинической ремиссии. Данные лабораторных исследований продемонстрировали снижение процентного содержания бластных клеток костного мозга до 1% на неделе 5. Для поддержания клинической ремиссии был начат один цикл консолидирующей терапии высокими дозами цитарабина по 3 г/м² каждые 12 ч в дни 1, 3 и 5. В целях подготовки к трансплантации стволовых клеток пациентке проведена контрольная биопсия костного мозга. На неделе 12 биопсия костного мозга у пациентки продемонстрировала рецидив с увеличением содержания бластных клеток костного мозга до 57%. С целью достижения второй ремиссии пациентке проведена резервная химиотерапия, состоящая из комбинации митоксантрона, этопозиды и цитарабина. На неделе 16 в результате биопсии костного мозга выявлено достижение пациенткой второй полной ремиссии с содержанием бластных клеток костного мозга 3%. В целях подготовки к трансплантации стволовых клеток пациентке проведена контрольная биопсия костного мозга на неделе 20. Результаты биопсии указывали на возникновение у пациентки второго рецидива с содержанием бластных клеток костного мозга 30%. Не имея других утвержденных стандартных вариантов лечения, пациентка была включена в клиническое исследование для пациентов с рецидивирующим и резистентным ОМЛ, где она получала перорально ежедневно исследуемый ингибитор FLT3-тирозинкиназы, ингибитор FLT3-тирозинкиназы X, в дозе уровня 1. После одного цикла лечения ингибитором FLT3-тирозинкиназы X у пациентки присутствовало повышенное содержание бластных клеток костного мозга, равное 38%.

Дополнительный анализ показал, что пациентка приобрела мутацию FLT3-TKD в дополнение к мутации FLT3-ITD, которая присутствовала до первоначального лечения. В результате наличия обеих мутаций FLT3-ITD и FLT3-TKD пациентка была помещена в еще более высокую группу риска. В связи с увеличением агрессивного характера заболевания пациентки дневная доза ингибитора FLT3-тирозинкиназы X была увеличена до 100% дозы уровня 2. Несмотря на увеличенную дозу ингибитора FLT3-тирозинкиназы X у пациентки появилось увеличение содержания бластных клеток костного мозга до 60%. Пациентка прекратила участие в исследовании по приему ингибитора FLT3-тирозинкиназы X.

Для преодоления резистентности к предыдущему методу лечения ингибитором FLT3-тирозинкиназы X пациентке была проведена монотерапия креноланиба бесилатом во время клинического исследования у пациентов с рецидивирующим или резистентным ОМЛ с мутацией FLT3-D835 (CT01522469). На исходном уровне содержание бластных клеток костного мозга у пациентки составляло 91%, а абсолютное количество циркулирующих бластных клеток периферической крови - 4800 ед/мкл. Пациентка начала лечение с дозы 80 мг креноланиба перорально три раза в день. После только 14 дней лечения креноланибом пациентка достигла полного состояния выведения злокачественных лейкозных бластных клеток из периферической крови. За 65-дневный курс лечения биопсия костного мозга выявила, что креноланиб преодолел резистентность к предыдущему ингибитору FLT3-тирозинкиназы, и у пациентки достигнута полная ремиссия с неполным восстановлением нормальных показателей общего анализа крови (ПОН). Снижение бластных клеток костного мозга до 4-5% сделало пациентку пригодной для трансплантации стволовых клеток (см. табл. 1 и 3). Пациентка прекратила лечение креноланибом и перенесла аллогенную трансплантацию стволовых клеток.

В табл. 2 показана способность креноланиба в примере 2 устранять злокачественный лейкоз в периферической крови у пациентки с рецидивирующим или резистентным ОМЛ с мутацией FLT3-ITD de novo и приобретенной мутацией FLT3-D835 TKD всего после 14 дней лечения.

Таблица 2

Дни на исследуемом препарате	Абсолютное количество бластных клеток периферической крови (ед/мкл)
1	4800
3	2747
4	250
7	49
9	35
14	0
21	0
28	0
37	0
38	0
39	0
40	0
41	0
42	0
43	0
45	0
46	0
47	0
48	0
49	0
50	0
51	0
52	0
69	0

В табл. 3 показана способность креноланиба в примере 2 устранять злокачественный лейкоз в костном мозге у пациентки с рецидивирующим или резистентным ОМЛ с мутацией FLT3-ITD de novo и приобретенной мутацией FLT3-D835 TKD в течение устойчивого периода 65 дней непосредственно после применения другого исследуемого ингибитора FLT3.

Таблица 3

Ингибитор FLT3	Дни на исследуемом препарате	Бластные клетки костного мозга (%)
Ингибитор FLT3 X	0	30
	28	38
	42	60
Креноланиб	0	91
	21	32
	35	2
	65	4-5

Пример 3. Результат лечения креноланиба бесилатом пациента с рецидивирующим или резистентным ОМЛ с приобретенными мутациями FLT3-ITD и FLT3-D835 TKD: ПОН и готовность к транспланта-

ции.

У женщины 44 лет, весом 59,2 кг диагностирован ОМЛ в декабре 2011 г. После первичной диагностики пациентке проводилась индукционная химиотерапия по схеме 7+3 с последующей консолидирующей терапией с 1 циклом высоких доз цитарабина. Спустя пять месяцев пациентке проведена аутологичная трансплантация стволовых клеток в условиях приема этопозида и бусульфана. Признаки клинического ответа последующей трансплантации отсутствовали. В результате лабораторного исследования выявлено, что циркулирующие бластные клетки периферической крови пациентки увеличились через два месяца, а процентное отношение бластных клеток костного мозга через три месяца составило 42%. Кроме того, обнаружено, что пациенткой приобретены обе мутации FLT3-ITD и FLT3-D835 TKD. Принимая во внимание специфичность мишени FLT3 in vitro для креноланиба при обоих конститутивно активных мутациях, пациентка была введена в клиническое исследование монотерапии креноланибом фазы II (NCT01522469). На исходном уровне (день 0) до введения креноланиба бесилата у пациентки абсолютное количество циркулирующих бластных клеток в периферической крови составило 196 ед/мкл, а содержание бластных клеток костного мозга составило 60-70%. Пациентка получала лечение креноланибом в дозе 100 мг три раза в день. После только 15 дней лечения креноланибом пациентка достигла полного состояния выведения злокачественных лейкозных бластных клеток из периферической крови. После 33 дней терапии в результате биопсии костного мозга выявлено, что за время лечения креноланибом пациентка достигла полной ремиссии с неполным восстановлением нормальных показателей общего анализа крови (ПОН). Снижение бластных клеток костного мозга до 5% сделало пациентку пригодной для трансплантации стволовых клеток. Пациентка прекратила лечение креноланибом для подготовки к аллогенной трансплантации стволовых клеток. Пациентка прекратила лечение креноланибом и перенесла аллогенную трансплантацию стволовых клеток. В табл. 4 показана способность креноланиба в примере 3 устранять злокачественный лейкоз в периферической крови у прошедшей интенсивное предварительное лечение пациентки с рецидивирующим или резистентным ОМЛ с приобретенными мутациями FLT3-ITD и FLT3-D835 TKD всего после 15 дней лечения.

Таблица 4

Дни на исследуемом препарате	Абсолютное количество бластных клеток периферической крови (ед/мкл)
0	196
14	14
15	0
16	0
17	0
18	0
28	0
29	0
31	0
32	0
33	0
39	0
42	0
44	0
45	0
46	0
47	0
48	0
49	0
50	0
51	0
52	0

В табл. 5 показана способность креноланиба в примере 3 устранять злокачественный лейкоз в костном мозге у прошедшей интенсивное предварительное лечение пациентки с рецидивирующим или резистентным ОМЛ с приобретенными мутациями FLT3-ITD и FLT3-D835 TKD непрерывно в течение 33 дней.

Таблица 5

Дни на исследуемом препарате	Бластные клетки костного мозга (%)
0	60–70
27	10
33	5

Пример 4. Результат лечения креноланиба бесилатом пациента с рецидивирующим или резистентным ОМЛ с приобретенной мутацией FLT3-ITD: ПОН и готовность к трансплантации.

У женщины 51 лет, весом 60,6 кг в январе 2012 г. диагностирован ОМЛ, не связанный с FLT3. После первичной диагностики пациентке проводилась стандартная индукционная химиотерапия по схеме 7+3, после которой достигнута полная ремиссия. Затем пациентка прошла 4 цикла консолидирующей терапии высокими дозами цитарабина. Лабораторное исследование выявило, что при консолидирующей терапии заболевание пациентки прогрессировало. После рецидива была обнаружена приобретенная мутация FLT3-ITD, и пациентка была включена в клиническое исследование монотерапии креноланибом фазы II (NCT01522469). На исходном уровне (день 0) до введения креноланиба бесилата у пациентки абсолютное количество циркулирующих бластных клеток в периферической крови составило 198 ед/мкл, а содержание бластных клеток костного мозга составило 76%. Пациентка получала лечение креноланибом в дозе 100 мг три раза в день. После только 15 дней лечения креноланибом пациентка достигла полного состояния выведения злокачественных лейкозных бластных клеток из периферической крови. После 29 дней терапии в результате биопсии костного мозга выявлено, что за время лечения креноланибом пациентка достигла полной ремиссии с неполным восстановлением нормальных показателей общего анализа крови (ПОН). Устойчивый уровень лейкозных бластных клеток костного мозга, равный 1%, позволил квалифицировать пациентку для проведения трансплантации стволовых клеток. Пациентка прекратила лечение креноланибом и перенесла аллогенную трансплантацию стволовых клеток.

В табл. 6 показана способность креноланиба в примере 4 устранять злокачественный лейкоз в периферической крови у пациентки с рецидивирующим или резистентным ОМЛ с приобретенной мутацией FLT3-ITD всего после 15 дней лечения.

Таблица 6

Дни на исследуемом препарате	Абсолютное количество бластных клеток периферической крови (кл/мкл)
0	198
1	130
8	19
15	0
22	0
29	0
58	0

В табл. 7 показана способность креноланиба в примере 4 устранять злокачественный лейкоз в костном мозге у пациентки с рецидивирующим или резистентным ОМЛ с приобретенной мутацией FLT3-ITD всего после 29 дней лечения.

Таблица 7

Дни на исследуемом препарате	Бластные клетки костного мозга (%)
0	76
29	1
58	1

Предполагается, что любой вариант осуществления, обсуждаемый в настоящем описании, может быть реализован в отношении любого способа, набора, реагента или композиции по настоящему изобретению, и наоборот.

Более того, композиции по настоящему изобретению могут использоваться для достижения способов настоящего изобретения.

Следует понимать, что отдельные варианты осуществления, описанные в настоящем документе, приведены для наглядности, а не в качестве ограничений настоящего изобретения. Главные отличительные признаки изобретения могут быть использованы в различных вариантах осуществления без отступления от объема настоящего изобретения. Специалистам в данной области будут понятны многочисленные эквиваленты определенных процедур, описанных в настоящем документе, или они смогут устанавливать данные эквиваленты с помощью не более чем обычного экспериментирования. Такие эквиваленты считаются входящими в объем настоящего изобретения и охватываются формулой изобретения. Все публикации и патентные заявки, упомянутые в настоящем описании, указывают на уровень квалификации специалистов в данной области техники, к которой относится данное изобретение. Все публикации и патентные заявки включены в настоящее описание путем ссылки в той же степени, как если бы каждая

отдельная публикация или патентная заявка была бы специально и отдельно указана для включения путем ссылки.

Использование существительных в единственном числе совместно с термином "содержащий" в формуле изобретения и/или описании изобретения может иметь значение "один", но также согласуется со значениями "один или более", "по меньшей мере один" и "один или более чем один". Выражение "или" в формуле изобретения используется для обозначения в качестве "и/или", если явно не указано, как обозначающее только альтернативы, или альтернативы являются взаимоисключающими, хотя раскрытие совместимо с определением, которое относится только к альтернативам и "и/или". Во всей данной заявке выражение "приблизительно" используют, чтобы обозначить, что величина включает естественное отклонение ошибки для устройства применяемого способа для определения значения или отклонение, которое существует среди объектов изучения.

При использовании в данном описании и формуле изобретения слов "закрывающий" (и любой его формы, например, "закрывают" и "закрывает"), "имеющий" (и любой его формы, например, "имеют" и "имеет"), "включающий" (и любой его формы, например, "включает" и "включают") или "содержащий" (и любой его формы, например, "содержит" и "содержат") являются охватывающими и допускающими изменения, и не исключают дополнительные, неуказанные элементы или этапы способа.

Используемое в настоящем документе выражение "или их комбинации" относится ко всем сочетаниям и комбинациям перечисленных объектов, предшествующих выражению. Например, "А, В, С или их комбинации" должны включать по меньшей мере один из: А, В, С, АВ, АС, ВС или АВС, и если порядок важен в конкретном контексте, также ВА, СА, СВ, СВА, ВСА, АСВ, ВАС или САВ. В продолжение данного примера определенно включенными являются комбинации, которые содержат повторы одного или нескольких объектов или выражений, например ВВ, ААА, АВ, ВВС, АААВСССС, СВВААА, САВАВВ и так далее. Специалист в данной области поймет, что, как правило, не существует ограничения по числу объектов или выражений в любой комбинации, если иное не следует из контекста.

Используемые в настоящем описании понятия приблизительного соответствия, такие как "приблизительно", "по существу", "в основном", относятся к состоянию, которое после изменения понимается необязательно абсолютным или точным, но может считаться достаточно близким для любого специалиста в данной области, чтобы гарантировать обозначение состояния, как присутствующего. В какой степени описание может изменяться, будет зависеть от того, насколько значительное изменение может устанавливаться и оставаться; любому специалисту в данной области будет понятен изменившийся признак, как все еще имеющий требуемые характеристики и способности неизменного признака. В целом, но при условии предыдущего обсуждения, численное значение в настоящем описании, которое модифицируется словом приблизительного соответствия, таким как "приблизительно", может варьироваться от установленного значения по меньшей мере на ± 1 , 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12 или 15%.

Все композиции и/или способы, раскрытые и заявленные в данном документе, могут быть выполнены и осуществлены без лишних экспериментов в свете данного раскрытия. Несмотря на то что композиции и способы по данному изобретению описаны через призму предпочтительных вариантов осуществления, для специалиста данной области будет очевидно, что можно применять вариации к композициям и/или способам и в этапах или в последовательности этапов способа, описанного в настоящем документе, без отступления от идеи, сущности и объема настоящего изобретения. Все эти подобные замены и модификации, очевидные для специалистов в данной области, подразумевают относящимися к сущности, объему и идее данного изобретения, которые определяются прилагающейся формулой изобретения.

Ссылки

- Drexler, HG et al. Expression of FLT3 receptor and response to FLT3 ligand by leukemic cells. *Leukemia*.1996; 10:588-599.
- Gilliland, DG and JD Griffin. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*.2002; 100: 1532-1542.
- Stirewalt, DL and JP Radich. The role of FLT3 in hematopoietic malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2003;3 :650-665.
- Nakao M, S Yokota and T Iwai. Internal tandem duplication of the FLT3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*.1996; 10: 1911-1918.
- H Kiyoi, M Towatari and S Yokota. Internal Tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation, which causes constitutive activation of the product. *Leukemia*. 1998; 12: 1333-1337.
- PD Kottaridis, RE Gale, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood*.2001 ;98: 1742-1759.
- Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood*.2001; 97:2434-2439.
- Thiede C, C Steudel, Mohr B. Analysis of FLT3 -activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*.2002; 99:4326-4335.
- H Kiyoi, T Naoe and S Yokota. Internal tandem duplication of FLT3 associated with leukocytosis in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare (Kohseisho)*. *Leukemia*.1997; 11 : 1447-1452.
- S Schnittger, C Schoch and M Duga. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood*.2002; 100:59-66.
- FM Abu-Duhier, Goodeve AC, Wilson GA, et al. FLT3 internal tandem duplication mutations in adult acute myeloid leukemia define a high risk group. *British Journal of Haematology*. 2000; 111 : 190-195.
- H Kiyoi, T Naoe, Y Nakano, et al. Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*. 1999;93 :3074-3080.
- U Bacher, Haferlach C, W Kern, et al. Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters-an analysis of 3082 patients. *Blood*. 2008; 111 :2527-2537.

- T Kindler, Lipka DB, and Fischer T. FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years. *Blood*.2010; 116:5089-102.
- M Levis M, KF Tse, et al. A FLT3 tyrosine kinase inhibitor is selectively cytotoxic to acute myeloid leukemia blasts harboring FLT3 internal tandem duplication mutations. *Blood*.2001 ; 98(3): 885-887.
- Tse K F, et al. Inhibition of FLT3 -mediated transformation by use of a tyrosine kinase inhibitor. *Leukemia*. July 2001 ; 15 (7): 1001-1010.
- Smith, B. Douglas et al. Single agent CEP-701, a novel FLT3 inhibitor, shows biologic and clinical activity in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. May 2004; 103: 3669-3676
- Griswold, Ian J. et al. Effects of MLN518, A Dual FLT3 and KIT Inhibitor, on Normal and Malignant Hematopoiesis.*Blood*. Nov 2004; 104 (9): 2912-2918.
- Yee, Kevin W.H. et al. SU5416 and SU5614 inhibit kinase activity of wild-type and mutant FLT3 receptor tyrosine kinase. *Blood*. Oct 2002; 100(8): 2941-2949.
- O'Farrell, Anne-Marie et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood*. May 2003; 101(9): 3597-3605.
- Stone, R. M et al. PKC-412 FLT3 inhibitor therapy in AML: results of a phase II trials. *Ann Hematol*. 2004; 83 Suppl 1 :S89-90.
- Murata, K. et al. Selective cytotoxic mechanism of GTP-14564, a novel tyrosine kinase inhibitor in leukemia cells expressing a constitutively active Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3). *J Biol Chem*. 2003; 278 (35): 32892-32898 [Epub 2003 Jun 18].
- Levis, Mark et al. Small Molecule FLT3 Tyrosine Kinase Inhibitors. *Current Pharmaceutical Design*.2004, 10, 1 183-1 193.
- Borthakur et al. Phase I study of sorafenib in patients with refractory or relapsed acute leukemias. *Haematologica*. Jan 2011 ; 96: 62-8. Epub 2010 Oct 15.
- [0100] Small D. FLT3 mutations: biology and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006: 178-84.
- HM Amin et al. Having a higher blast percentage in circulation than bone marrow: clinical implications in myelodysplastic syndrome and acute lymphoid and myeloid leukemias.*Leukemia*.2005; 19: 1567-72.
- J Cortes et al. AC220, a potent, selective, second generation FLT3 receptor tyrosine kinase (RTK) inhibitor, in a first-in-human (FIH) phase I AML study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009 Nov.
- J Cortes et al. A phase II open-label, AC220 monotherapy efficacy study in patients with refractory/relapsed FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia: updated interim results. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011 Dec.
- N Lewis et al., *J Clin Oncol*. 2009; 27: p5262-5269.
- A Mead et al. FLT3 tyrosine kinase domain mutations are biologically distinct from and have a significantly more favorable prognosis than FLT3 internal tandem duplications in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*.2007; 110: 1262; R Schlenk et al. Mutations and Treatment Outcome in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia.*NEJM*.2008; 358: 1909.
- Cheson et al. Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J ClinOncol*.2003; 21 : 4642-4649.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение композиции, содержащей терапевтически эффективное количество креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у пациента с мутацией FLT3 и/или нарушением регуляции активности рецепторной FLT3-тирозинкиназы.
2. Применение композиции согласно п.1, где креноланиб представляет собой креноланиба бесилат, креноланиба фосфат, креноланиба лактат, креноланиба гидрохлорид, креноланиба цитрат, креноланиба ацетат, креноланиба толуенсульфонат и креноланиба сукцинат.
3. Применение композиции согласно п.1, где мутация гена FLT3 представляет собой мутацию FLT3-ITD.
4. Применение композиции согласно п.1, где пациент представляет собой пациента детского возраста с впервые диагностированным острым миелоидным лейкозом для поддержания ремиссии или у пациента детского возраста с рецидивирующим или резистентным ОМЛ.
5. Применение композиции согласно п.1, где пациент представляет собой пациента детского возраста с острым миелоидным лейкозом.
6. Применение композиции согласно п.1, где у пациента существует рецидив или резистентность по меньшей мере к одному ингибитору FLT3-тирозинкиназы или другой химиотерапии.
7. Применение композиции согласно п.1 в качестве монотерапии по меньшей мере после одной

стандартной индукционной терапии либо индукционной терапии высокими дозами препарата при впервые диагностированном остром миелоидном лейкозе.

8. Применение композиции согласно п.1 в качестве монотерапии для лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом, который либо является резистентным, либо рецидивирует после предыдущего лечения химиотерапевтическим агентом.

9. Применение композиции согласно п.1, где у пациента существует резистентность по меньшей мере к одному другому ингибитору тирозинкиназы или другой химиотерапии.

10. Способ лечения острого миелоидного лейкоза у пациента с мутацией FLT3, включающей введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей креноланиб или его соль.

11. Способ лечения по п.10, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли назначают от приблизительно 50 до 500 мг в день, от 100 до 450 мг в день, от 200 до 400 мг в день, от 300 до 500 мг в день, от 350 до 500 мг в день или от 400 до 500 мг в день, в том числе для снижения количества бластных клеток, циркулирующих в периферической крови.

12. Способ лечения по п.10, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли вводят до трех раз в день по меньшей мере одним из следующих способов: непрерывно, периодически, системно или местно, до тех пор, пока пациент нуждается в лечении острого миелоидного лейкоза.

13. Способ лечения по п.10, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли вводят перорально, внутривенно или внутривенно-катетерно.

14. Способ лечения по п.10, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество креноланиба или его фармацевтически приемлемой соли вводят либо последовательно, либо параллельно с другим фармацевтическим и/или химиотерапевтическим агентом для лечения острого миелоидного лейкоза у пациента с впервые диагностированным ОМЛ для поддержания ремиссии существующего пациента или у пациента с рецидивирующим или резистентным ОМЛ.

15. Способ лечения острого миелоидного лейкоза у пациента с мутацией FLT3, включающий введение композиции, содержащей креноланиб или его соль, где пациент является резистентным к лечению другими ингибиторами тирозинкиназы или к химиотерапии.

